



## **REGISTRO ESPAÑOL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS (Fase II)**

Sociedad Española de Reumatología y Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios

**PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

**Versión 2.1 (27/10/06)**

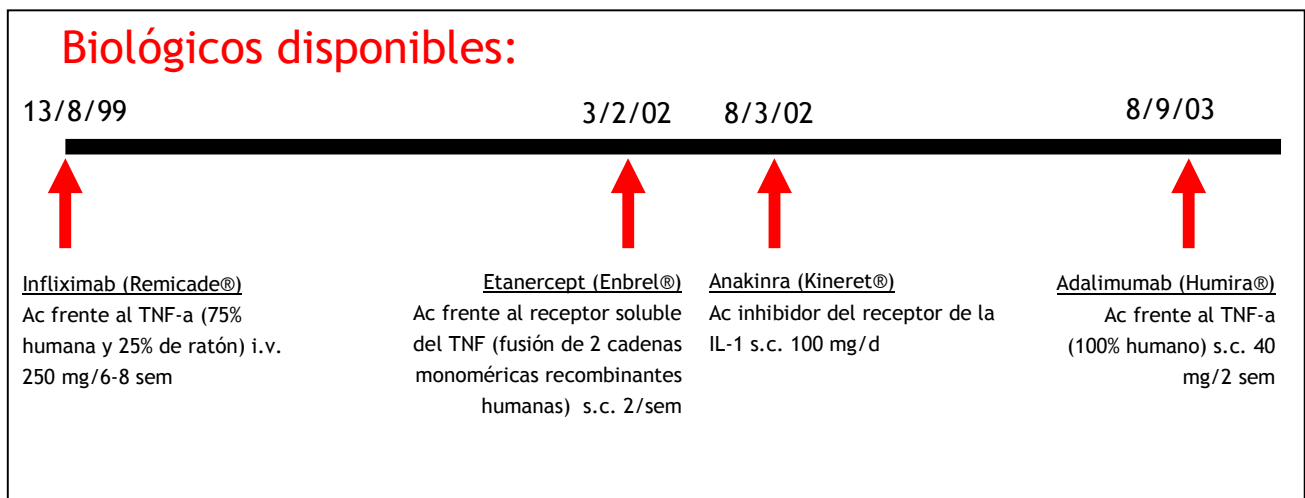
**Índice**

1.	Fundamento del proyecto .....	3
2.	Objetivos .....	4
3.	Metodología .....	5
3.1.	Diseño.....	5
3.2.	Pacientes.....	6
3.2.1.	Criterios de selección de centros .....	6
3.2.2.	Criterios de selección de pacientes.....	7
3.2.3.	Descripción de la cohorte externa de artritis reumatoide.....	7
3.2.4.	Aspectos éticos .....	8
3.3.	Variables y definiciones .....	8
3.3.1.	Definiciones operativas .....	8
3.3.2.	Variables principales .....	9
3.3.3.	Factores de confusión.....	10
3.3.4.	Recogida de datos .....	10
3.3.5.	Codificación en BIOBADASER.....	11
4.	Control de calidad.....	11
5.	Informes Periódicos .....	12
6.	Consideraciones Estadísticas.....	13
7.	Otros aspectos .....	14
7.4.	Comunicación de sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia .....	14
7.5.	Promotores.....	14
7.6.	Financiación .....	14
7.7.	Responsables científicos de BIOBADASER .....	14
7.8.	Direcciones y teléfonos de interés .....	15
7.8.6.	Fundación Española de Reumatología .....	15
7.8.7.	Directorio de los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia. ....	15
	Apéndice. Consentimiento informado .....	17

## 1. Fundamento del proyecto

El tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) de la artritis reumatoide, tanto en monoterapia a dosis adecuadas como en combinación, permite el control tanto de la inflamación como del daño estructural y el déficit funcional producidos por la enfermedad en una gran proporción de pacientes. Sin embargo, entre aproximadamente un 20% y un 30% de los pacientes no se consigue dicho control. En estos pacientes, los antagonistas del TNF –infliximab, etanercept y adalimumab– y otras moléculas –anakinra, rituximab y abatacept–, que en conjunto han venido en denominarse “terapias biológicas” por obtenerse a partir de procesos biotecnológicos, han demostrado ser eficaces en ensayos clínicos, en monoterapia o preferentemente en combinación con FAMEs. Estas terapias biológicas también han demostrado su eficacia en otras enfermedades crónicas inflamatorias englobadas dentro de las llamadas reumáticas. Algunas indicaciones de las terapias biológicas que incluyen estas enfermedades están aprobadas, pero en otras se utilizan como “uso compasivo”. La introducción en el mercado de estos tratamientos ha conllevado una revolución de la especialidad, por cuanto se trata de opciones terapéuticas válidas pero también asociadas a un elevado coste económico.

**Figura 1.** Fecha de comercialización en España y características de las principales terapias biológicas.



Las terapias biológicas tienen como objetivo, en las enfermedades reumáticas, regular el desequilibrio celular y molecular propio de la inflamación crónica. Se trata de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las moléculas o células implicadas en esa inflamación o contra sus receptores. Estas moléculas tienen mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas, de administración y farmacológicas diferentes, que hacen prever aspectos de seguridad específicos. Los ensayos clínicos de las terapias biológicas han puesto de manifiesto problemas leves de seguridad como reacciones alérgicas, en especial en aquellas de administración intravenosa o cuyas moléculas contengan partes no humanizadas. También se han observado tasas altas de infecciones graves, aunque no se confirma en todos los ensayos porque no tienen poder estadístico para demostrar diferencias con placebo. Sin embargo, la seguridad a largo plazo de moléculas con dianas estratégicamente elegidas para contrarrestar el proceso inflamatorio crónico, pero con muchos efectos a otros niveles, se prevé compleja.

La necesidad de seguir de forma detallada la implantación de terapias con desconocido potencial tóxico, como son estos nuevos moduladores inmunológicos, debe ser un objetivo de salud pública, y de hecho así se ha hecho ver desde diversos foros. No existe en el momento actual una guía consensuada de cómo debe hacerse dicho seguimiento, sospechándose una infranotificación por los cauces habituales de seguimiento farmacológico. La estrategia más apropiada es el establecimiento de registros de tratamiento. Este tipo de registros es fundamental para poder establecer la probabilidad de ocurrencia de un acontecimiento adverso concreto fuera de los ensayos clínicos. En el año 2000, con la autorización del primer biológico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS) creyó oportuno establecer un estudio de seguimiento tipo registro de tratamiento que proporcionara información sobre la seguridad y efectividad de estos medicamentos, como complemento de los sistemas de farmacovigilancia establecidos. La intención era la de hacerlo de la forma más homogénea posible conforme a otros estudios de seguimiento similares que hubieran sido ya implantados, o estuvieran en vías de serlo, en países de nuestro entorno. Este registro ha estado en activo hasta el momento actual.

La estimación de riesgos es muy difícil con otros sistemas de farmacovigilancia, en los que no se conoce el denominador ni se busca activamente la aparición de efectos adversos. No es la situación ideal de un ensayo clínico, donde sí se podría estimar la probabilidad de acontecimientos adversos, con la salvedad de que casi nunca el tamaño muestral ni el tiempo de seguimiento son los suficientes para estimar la ocurrencia de acontecimientos de baja frecuencia. La SER cuenta con un grupo control adecuado que permite realizar una estimación del riesgo de un acontecimiento en pacientes similares, y no ya sólo frente a la población general, la cohorte EMECAR. Sin este grupo control, no podríamos saber si una comorbilidad determinada es más frecuente en pacientes en tratamiento con agentes biológicos o si se trata de una comorbilidad frecuente en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, las cuales son patologías con elevada morbimortalidad per se. EMECAR (1999-2005) es una cohorte de artritis reumatoide, en la que participaron 788 pacientes seleccionados aleatoriamente de 34 centros, que fue iniciada antes del uso habitual de los agentes biológicos, y cuyo objetivo principal era estimar la incidencia de comorbilidades específicas en la artritis reumatoide, por lo que podría parecer un grupo control específicamente creado para BIOBADASER. EMECAR aporta información de 3.080 pacientes años.

Podemos decir que la eficacia y aceptación por los pacientes de las terapias biológicas es un hecho, pero que la efectividad y seguridad a largo plazo en poblaciones no seleccionadas todavía no está suficientemente estudiada. Es más, basándose en el esperanzador panorama abierto por estos fármacos, están apareciendo otras moléculas con dianas inmunológicas diferentes, aún en fase de estudio, y es verosímil que, en breve, dispongamos de un extenso arsenal de terapias biológicas, no sólo para el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad paradigma dentro de las reumáticas, sino para otras enfermedades inflamatorias de difícil control.

## **2. Objetivos**

Los objetivos del proyecto BIOBADASER son:

1. Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan durante el tratamiento de enfermedades reumáticas con terapias biológicas, y estimar su frecuencia de aparición.
2. Identificar efectos adversos inesperados.
3. Identificar acontecimientos adversos relevantes que aparezcan tras la suspensión del tratamiento.

4. Estimar el riesgo relativo de aparición de acontecimientos adversos con terapias biológicas en pacientes con AR frente a pacientes no expuestos a estos tratamientos.
5. Identificar factores de riesgo de padecer reacciones adversas con estos tratamientos.
6. Evaluar, en condiciones no experimentales, el tiempo transcurrido hasta la suspensión de terapias biológicas en pacientes con patología reumática, así como los motivos que llevan a dicha interrupción.<sup>1</sup>

### 3. Metodología

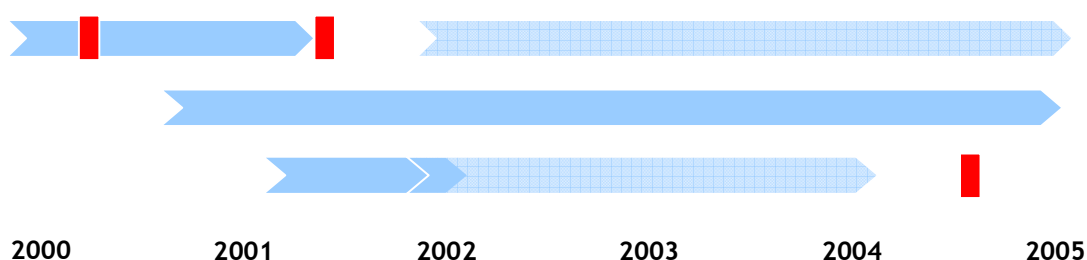
#### 3.1. Diseño

Se trata de un registro de tratamiento, con las características propias de los mismos: los pacientes se incluyen a medida que comienzan con el tratamiento diana –en este caso, con cualquier terapia biológica– y permanecen en él mientras dure la exposición al mismo. Dado que no sabemos si la exposición puntual a biológicos tiene efectos a largo plazo, consideramos que los pacientes están expuestos de forma indefinida, al menos para acontecimientos adversos concretos como cáncer o infecciones lentas, de modo que el paciente incluido es seguido de forma indefinida aún después de haber suspendido toda terapia biológica.

Los pacientes que entren en el registro no serán evaluados a intervalos regulares, sino que se introducirán las modificaciones –notificaciones– a medida que se produzcan cambios en el tratamiento o acontecimientos adversos (Ver Figura 2). No obstante, de forma regular, cada 6 meses para fármacos recientemente comercializados y cada año para todas las terapias biológicas, se realizará una monitorización in situ que obligará a modificar los datos en la base de datos o introducir nuevos como si de una visita de estudio se tratase.

Este registro se establece sin fecha límite de observación. Esto es así porque las nuevas terapias biológicas aparecen con una cadencia mayor a anual (ver Figura 1).

**Figura 2.** Estructura del seguimiento de los pacientes incluidos en el registro



Cada barra en azul representa la exposición (fecha de inicio a fecha de fin) a un tratamiento biológico. Los distintos tonos indican distintos agentes. Las barras rojas verticales indican acontecimientos adversos. Los pacientes entran cuando reciben el primer tratamiento y son seguidos indefinidamente aún después de haber cesado el tratamiento biológico, recogándose acontecimientos adversos que tengan lugar después de la finalización.

<sup>1</sup> En BIOBADASER no se recoge de forma sistemática ninguna variable de eficacia. Esto complicaría la recogida de datos y la viabilidad del estudio. La interrupción del tratamiento y el motivo de la misma se considerará como una variable de efectividad.

Dentro del registro no existe un grupo control. Se utilizará como grupo de comparación una cohorte externa formada por pacientes con AR sin exposición a terapias biológicas, EMECAR, ya comentada en el fundamento del proyecto (véase apartado 3.2.3).

### **3.2. Pacientes**

Se incluirán todos los pacientes que inicien tratamiento biológico por cualquier enfermedad reumática en los hospitales participantes.

En la primera fase del registro (Fase I Biobadaser), el número de hospitales participantes era ilimitado, puesto que el objetivo era incluir a la mayor cantidad posible de pacientes que estuvieran en tratamiento en nuestro país. La primera fase probablemente llegó a cubrir un 50% de todos los pacientes en tratamientos con biológicos en unidades de reumatología españolas, un dato no fácil de calcular puesto que no obtuvimos un numerador de todos los tratamientos que se administraban. La información que se recogió fue muy relevante y extensa. En el momento actual el objetivo es recoger datos más fiables, lo que resulta complicado con un número tan elevado de pacientes ( $n > 6.000$ ) y centros incluidos ( $n = 100$ ) y con el tiempo de seguimiento (5 años).

En la fase II de Biobadaser se incluirán todos los pacientes que inicien tratamiento biológico por cualquier enfermedad reumática en 14 hospitales participantes.

#### **3.2.1. Criterios de selección de centros**

Los centros seleccionados para la segunda fase de BIOBADASER cumplen los siguientes requisitos:

- aportaron un mínimo de 100 pacientes en la fase I de BIOBADASER,
- colaboraron en la monitorización del registro,
- y los fallos, incluidos los mínimos, que se encontraron en la monitorización fueron en todas las monitorizaciones inferiores al 25%.

La tabla 1 muestra la relación de centros incluidos con este criterio.

**Tabla 1.** Centros participantes en la fase II de BIOBADASER.

- Hospital La Fe
- Hospital Ramón y Cajal
- Hospital Universitario Miguel Servet
- Hospital General Universitario de Valencia
- Hospital de Navarra
- Hospital 12 de Octubre
- Hospital Gregorio Marañón
- Hospital General San Jorge
- Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín
- Hospital General Carlos Haya

- Hospital Clinic i Provincial
- Hospital Universitario Virgen Macarena
- Hospital Universitario Vall d'Hebron
- Hospital Clínico Universitario de Santiago

### **3.2.2. Criterios de selección de pacientes**

Se incluirán todos los pacientes que:

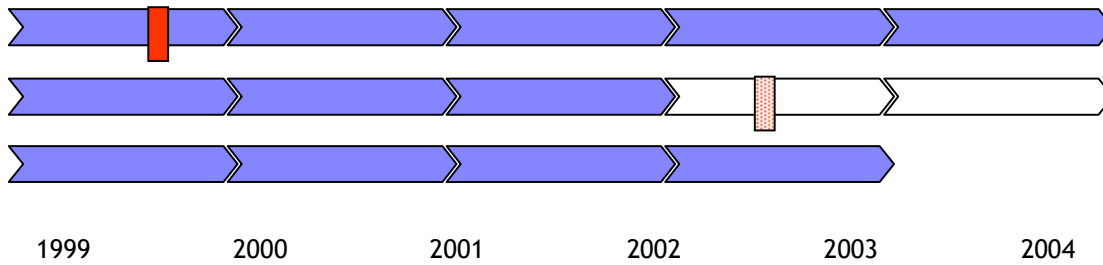
1. inicien tratamiento con terapias biológicas en los centros participantes a partir del 20 de octubre de 2006, independientemente de la enfermedad reumatológica para la que se les indique (uso aprobado o compasivo).
2. se encuentren en tratamiento con terapias biológicas o lo hayan suspendido, por cualquier causa, siempre y cuando no haya transcurrido más de un año desde que tomaron por última vez el tratamiento y se disponga de todos los datos necesarios para el registro (del paciente, del tratamiento y de los acontecimientos adversos).
3. autoricen la recogida prospectiva de datos según fórmula indicada en consentimiento informado.

No es criterio de exclusión que el paciente esté incluido en un estudio previo, siempre y cuando el tratamiento utilizado por el paciente sea conocido.

### **3.2.3. Descripción de la cohorte externa de artritis reumatoide.**

Los pacientes seguidos en el estudio EMECAR son pacientes con criterios de artritis reumatoide, seleccionados mediante muestreo aleatorio simple de los registros de 34 servicios de reumatología de otros tantos centros españoles. Se trata de 789 pacientes en cualquier momento de la evolución de su enfermedad, de los que se conocen datos referidos al tratamiento, a la expresión clínica de la enfermedad y a comorbilidades y su momento de aparición. Existen definiciones protocolizadas para las comorbilidades consideradas más relevantes: infecciones graves, neoplasias, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar, úlcera gastroduodenal, depresión, fracturas, osteoporosis, citopenias, hipercolesterolemia, diabetes, necrosis avascular, hipertensión arterial, neumopatía y hepatopatía. Todas ellas se recogen de forma sistemática, así como su fecha de inicio o episodio más grave. Además hay una pregunta abierta para otros procesos comórbidos. Todos los tratamientos concomitantes se recogen en preguntas con respuesta categórica o abierta. Con cadencia anual se recogen además datos de laboratorio y de la exploración física y complementaria que permiten comprobar la comorbilidad. No reincluyen datos de los pacientes que inicien tratamiento con biológicos.

**Figura 3. Recogida de datos en grupo control (cohorte EMECAR)**



Cada barra en añil representa los periodos de seguimiento. Las barras en blanco representan periodos en los que el paciente ha estado expuesto a terapias biológicas. Las barras rojas verticales indican acontecimientos adversos. Los pacientes entraron todos en la primera visita y salen bien en la última visita o cuando reciben un tratamiento biológico.

### 3.2.4. Aspectos éticos

Se solicitarán datos identificativos (nombre y apellidos) y de contacto (dos teléfonos) a los pacientes, previa información de los objetivos y procedimientos del estudio, así como su consentimiento firmado a que el personal del registro contacte con ellos de forma anual. Estos datos de contacto no se incluirán en la base de datos *on line* y únicamente serán utilizados para contactar cada año con ellos. Se recogerán directamente en el consentimiento informado y se garantizarán los procedimientos de salvaguarda de la identidad habituales para archivos en papel.

En todo momento, la información que se recoja en este registro se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, o que escriban informes o artículos científicos, ya que los pacientes serán identificados mediante un código de 6 dígitos. La base de datos del registro será propiedad de la Fundación Española de Reumatología, que será el organismo que realice los análisis de los datos. Monitores de la Fundación Española de Reumatología, o contratados por ella, tendrán acceso a los datos para comprobar que la información que se introduce en la base de datos es fidedigna y se corresponde con los datos de la historia clínica.

Los datos personales únicamente se utilizarán para conocer cada año el estado vital de los pacientes y si han sufrido algún acontecimiento adverso grave que no haya reflejado el responsable de la recogida de datos en el centro correspondiente. En ningún caso se cederán a terceros. Para ello se seguirán las recomendaciones respecto de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos).

## 3.3. Variables y definiciones

### 3.3.1. Definiciones operativas

**Acontecimiento adverso relevante:** Un acontecimiento adverso relevante es todo suceso desfavorable que, independientemente de la dosis:

- Produzca la muerte
- Ponga en peligro la vida



- Precise de ingreso hospitalario o lo prolongue
- Produzca una discapacidad persistente o importante
- Produzca malformaciones congénitas

Acontecimientos médicos importantes que no pongan en peligro inmediato la vida ni produzcan la muerte pero que comprometan al paciente o requieran intervención para prevenir alguno de los resultados enumerados en la definición anterior, también se considerarán acontecimientos adversos relevantes.

**Terapia biológica:** aquella que utiliza fármacos derivados de manipulación biotecnológica, ya se trate de anticuerpos monoclonales o de moléculas sintetizadas con el fin de competir con moléculas presentes en organismos vivos. En el momento actual, cumplirían con esta definición en las enfermedades reumáticas infliximab, etanercept, anakinra, adalimumab, rituximab y abatacept.

### 3.3.2. Variables principales

#### *Para el objetivo descriptivo*

La variable principal de este objetivo es el acontecimiento adverso relevante, que se recoge de dos formas, mediante una pregunta abierta y en un término basado en la nomenclatura del MedDRA (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*). Posteriormente se crearán a partir de esta:

- Una variable nominal (sí/no), que identifique la incidencia de acontecimientos adversos en general
- Variables categóricas de acontecimientos por órganos o sistemas, basadas en el SOC (*superior order classification*) de MedDRA, relacionado con el término elegido

Se recogerá la siguiente información de todos los pacientes que hayan presentado un acontecimiento adverso relevante:

- Fecha de aparición del acontecimiento adverso
- Tratamientos concomitantes que estaba recibiendo el paciente en el momento de aparición del efecto adverso.
- Gravedad del acontecimiento. Las distintas categorías de esta variable ordinal son:
  - Grave
  - No Grave
  - Mortal
- Desenlace del acontecimiento, se clasifican en:
  - Desconocido
  - Recuperado sin secuelas
  - Recuperado con secuelas
  - Todavía no recuperado
  - Muerte por causa del AA
  - Muerte. El fármaco puede haber contribuido
  - Muerte. No relacionada con el fármaco

#### *Para el objetivo de valoración de la supervivencia del tratamiento*

La variable principal será el tiempo con tratamiento. Se medirá en días desde el inicio del tratamiento hasta

la interrupción, y la información para calcularla se recogerá en las preguntas de fecha de inicio y fin del tratamiento. Se considerará interrupción del tratamiento si no tiene lugar la administración del fármaco tras un período igual al cuádruplo del tiempo máximo entre dosis (ejemplo: siendo el período entre dos dosis de adalimumab de 15 días, se consideraría interrupción si tras 60 días no se vuelve a poner otra dosis).

Se determinará la fecha de interrupción y el motivo de la misma:

- La fecha que se recoge de fin de tratamiento es aquella en la que se administró la última dosis.
- El motivo principal de suspensión es el que tenga más peso a la hora de suspender el tratamiento: las opciones serán a) ineficacia, 2) acontecimiento adverso y 3) otros. No existe una definición operativa de ineficacia en BIOBADASER, puesto que se registran distintas enfermedades. Para cada enfermedad se debe tener en cuenta los criterios de ineficacia existentes.
- Otras causas de la interrupción del tratamiento. Deben especificarse. Pueden incluir desde la decisión del paciente, a problemas de abastecimiento del producto, o deseo de gestación. Suspender un fármaco por “decisión médica” no es un motivo admisible.

*Para el objetivo de estimación del riesgo de acontecimientos adversos concretos*

La variable principal es la frecuencia de acontecimientos adversos, que se comparará entre las dos cohortes, BIODABASER y EMECAR, para examinar la asociación con el tratamiento con terapias biológicas. Se comparará la frecuencia de acontecimientos adversos totales, por sistemas o aparatos y específicos.

### **3.3.3. Factores de confusión**

Para poder confirmar la presencia de asociación entre un acontecimiento adverso y el tratamiento con medicamentos biológicos, es necesario comparar la frecuencia de aparición de dicho acontecimiento adverso en expuestos y no expuestos al tratamiento. Esta comparación se realizará frente a la cohorte externa de EMECAR. Existen factores dependientes del paciente y de la enfermedad que, en muchas ocasiones, pueden explicar por sí mismos la aparición de un acontecimiento adverso y que por lo tanto pueden actuar como potenciales factores de confusión. Entre los factores que frecuentemente se encuentran asociados con acontecimientos adversos están la edad, patologías subyacentes y tratamientos concomitantes. Esta información es conocida para los miembros de la cohorte de EMECAR. Todas las pruebas de hipótesis tendrán en cuenta estos factores de confusión.

### **3.3.4. Recogida de datos**

No se establecerán momentos protocolizados de recogida de datos, sino que las notificaciones tendrán lugar en el momento en el que ocurran los eventos o los cambios en el tratamiento biológico. No obstante, para evitar la infranotificación, se han previsto estrategias que actuarán como recordatorio cada 6 meses (Ver apartado 4 sobre seguimiento).

Los datos se recogerán en una aplicación *on line* diseñada *ad hoc*. Estos datos podrán ser monitorizados por una persona responsable contratada y entrenada para ello y además podrán volcarse a una base de datos relacional que permitirá obtener consultas para el análisis.

En la aplicación, a la que se accede por contraseña individualizada, se recogerán sistemáticamente los siguientes datos:

- Datos identificativos del centro, y del servicio o unidad (incluido responsable de las comunicaciones con

## BIOBADASER)

- De los pacientes:
  - Sexo
  - Fecha de nacimiento
  - Diagnóstico, y fecha del mismo.
- Datos del tratamiento:
  - Fármacos: Se refiere a tratamientos biológicos, tantos como el paciente llegue a utilizar durante el seguimiento. De estos se recogerá:
    - fechas de inicio y fin
    - Gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento
    - causas de interrupción
    - comorbilidad durante el tratamiento
    - tratamientos concomitantes
    - Antecedentes de tuberculosis
- Datos sobre acontecimientos adversos graves:
  - Tipo, según descripción MedDRA
  - Gravedad
  - Desenlace
  - Infecciones especificadas

### 3.3.5. Codificación en BIOBADASER

Cada paciente tiene asignado un código único autonumérico que no debe ser cambiado aunque el paciente cambie de centro. El médico responsable de un paciente deberá notificar, si tuviera lugar, el cambio de centro lo antes posible, tanto al nuevo responsable en el centro al que acude el paciente, como a la SER, para evitar que su código varíe con la nueva situación asistencial.

## 4. Control de calidad

La inclusión de pacientes, las modificaciones del tratamiento y los acontecimientos adversos, podrán ser comunicadas en cualquier momento. Además, una vez al año –o eventualmente cada seis meses, en el caso de fármacos recién aprobados–, se realizarán los siguientes controles para la validación de los datos:

- Monitorización *on-line* por una monitora con experiencia en farmacovigilancia. Esta se realizará diariamente, para detectar anomalías en los datos introducidos y cotejarlas con los médicos que los introducen en la aplicación.
- Monitorización *in situ*. La monitora del estudio se desplazará anualmente a cada centro y comprobará, con las historias médicas de los pacientes, que los datos recogidos corresponden a los que aparecen en la historia del paciente.
- Llamadas telefónicas a los pacientes. Telefonistas entrenados preguntarán sobre el estado vital y sobre posibles ingresos hospitalarios durante el año previo.

La aplicación contiene filtros que limitan la entrada de datos poco fiables (fuera del margen admisible, etc).

## 5. Informes Periódicos

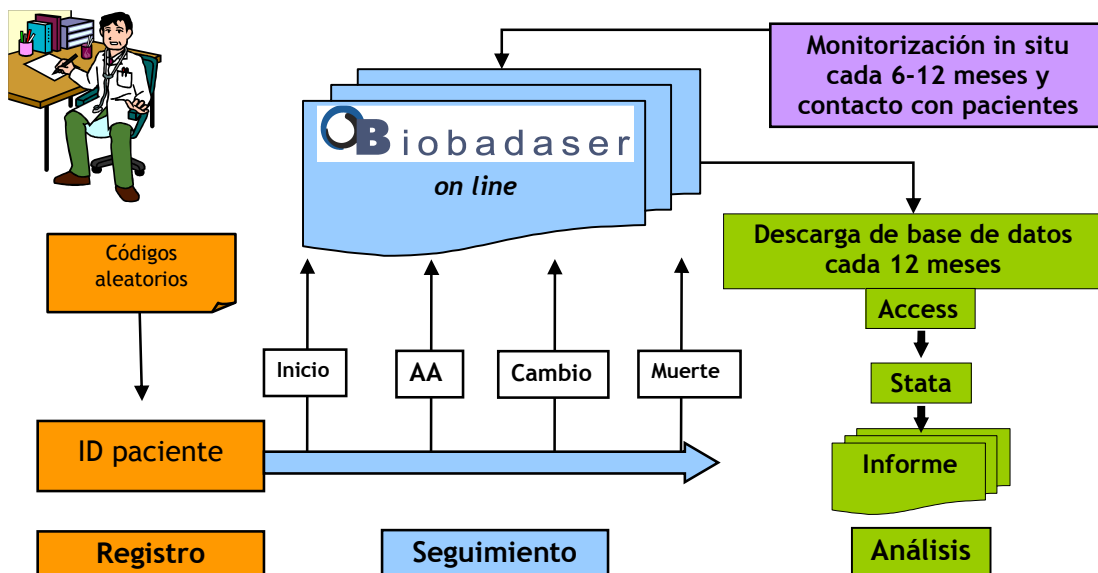
Se producirá un informe anual con la siguiente información:

- Número de centros participantes.
- Número de pacientes en tratamiento que han sido incluidos y descripción:
  - Sexo
  - edad al inicio del tratamiento
  - diagnósticos
  - duración de la enfermedad al inicio del tratamiento
  - tratamientos biológicos recibidos
- Información sobre las interrupciones del tratamiento:
  - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones
  - Curva de supervivencia hasta la interrupción.
  - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por ineficacia
  - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por acontecimientos adversos.
  - Frecuencia absoluta y relativa de interrupciones por otros motivos.
- Información sobre los acontecimientos adversos:
  - Frecuencia absoluta y relativa de los acontecimientos adversos durante el tratamiento:
    - En total
    - Por aparatos y sistemas
    - Específicos
  - Frecuencia absoluta y relativa de los acontecimientos adversos tras la suspensión del tratamiento.

Estos informes se colgarán en la *web* del proyecto y además se publicarán de forma periódica en *Reumatología Clínica*. Podrán utilizarse otras vías de comunicación más rápidas si se considera necesario.

La Figura 4 recoge la dinámica del proceso de BIOBADASER.

Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de información en BIOBADASER.



A cada paciente que ingresa en el registro se le asigna un código aleatorio que le identificará a lo largo de todo el seguimiento. Durante el seguimiento se recogen los cambios del tratamiento biológico (fin y nuevos) y los acontecimientos adversos, incluido muerte.

## 6. Consideraciones Estadísticas

Pueden distinguirse tres aspectos del proyecto: a) descriptivo, b) estudio de la supervivencia del tratamiento y c) estudio de la asociación de acontecimientos adversos al tratamiento.

Los aspectos descriptivos del estudio BIOBADASER se realizarán según lo dispuesto en apartados anteriores. Los datos recogidos se compilarán en índices (media  $\pm$  desviación estándar, frecuencias, medianas), y en curvas de supervivencia, en las que la variable censora es la interrupción del tratamiento o el acontecimiento adverso, dependiendo del objetivo. Los resultados se comunicarán en frecuencias absolutas y relativas y en densidad de incidencia (pacientes/año).

Para hallar el riesgo relativo de acontecimientos adversos específicos, se comparará su frecuencia de aparición entre las dos cohortes. Los riesgos relativos se expresarán, con un intervalo de confianza del 95%. Se calculará el poder estadístico del estudio para cada acontecimiento adverso específico.

Determinados acontecimientos adversos pueden ocurrir en pacientes que han tenido más de un agente biológico. La asignación a un fármaco u otro depende del tipo de AA. De esta manera un AA de desarrollo rápido, como una reacción infusional, se asignaría claramente al fármaco con el que estuviera el paciente, mientras que un AA de desarrollo lento, como una neoplasia se asignaría a todas las terapias inmunosupresoras previas. En cuanto a la forma de analizar los periodos en los que hay exposición a más de un biológico, se asignará un nuevo periodo de exposición denominado “exposición combinada” y el AA se asignará a los dos tratamientos combinados.

## **7. Otros aspectos**

### **7.4. Comunicación de sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia**

La comunicación de un acontecimiento adverso grave a BIOBADASER no exime de la obligación de comunicar dicho acontecimiento adverso cuando el médico sospeche una relación de causalidad (sospecha de reacción adversa) al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (tarjeta amarilla; Ver listado de centros en apartado 7.8 del protocolo).

### **7.5. Promotores**

BIOBADASER es un estudio de colaboración entre la Sociedad Española de Reumatología y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tanto la Agencia como la Sociedad aportan una partida económica presupuestada a este proyecto de forma anual.

### **7.6. Financiación**

Dado lo costoso que es el mantenimiento de este tipo de sistemas de farmacovigilancia, se solicitó ayuda económica a los siguientes laboratorios farmacéuticos: Schering-Plough, S.A., Wyeth Farma, S.A., Abbott Laboratorios, S.A., Bristol-Myers Squibb, S.L., Roche Farma, S.A.

Todos estos laboratorios han contribuido con una misma cantidad que no sobrepasa al doble de la aportada por la SER o por la AEMyPS. En los contratos de colaboración firmados con la SER se especifica la independencia del registro para el análisis y la difusión de los datos y resultados.

Los hospitales participantes reciben una compensación económica por su colaboración de 300 euros mensuales.

### **7.7. Responsables científicos de BIOBADASER**

Investigador Principal: Dr. Juan Gómez-Reino, Hospital Clínico Universitario de Santiago

Investigadores colaboradores:

Dra. Loreto Carmona, Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología

Dr. Francisco de Abajo, División de Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dr. Miguel Ángel Maciá, División de Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Coordinadora de Proyecto y monitora: Beatriz Pérez Zafrilla, Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología

Programador informático: Juan Barrio, Fundación Española de Reumatología

Estadístico: Miguel Ángel Descalzo, Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología

## 7.8. Direcciones y teléfonos de interés

### 7.8.6. Fundación Española de Reumatología

Persona de contacto: Beatriz Pérez Zafrilla

C/ Marqués del Duero 5, 1ªA

28001 MADRID

Teléfono: 91.576.77.99

Fax: 91.578.1133

Correo electrónico: [beatriz@ser.es](mailto:beatriz@ser.es)

### 7.8.7. Directorio de los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

#### Andalucía:

Telf: 955013176

Fax: 955013176

E-mail: [cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es)

#### Aragón:

Telf: 976761694/96

Fax: 976761695

E-mail: [fvigilan@posta.unizar.es](mailto:fvigilan@posta.unizar.es)

Internet: <http://wzar.unizar.es/cfva>

#### Asturias:

Telf: 985105000/3548

Fax: 985103551

E-mail: [farmastur@uniovi.es](mailto:farmastur@uniovi.es)

#### Canarias:

Telf: 922319341/43

Fax: 922315995

E-mail: [centrofv@ull.es](mailto:centrofv@ull.es)

Internet: <http://www.fitec.ull.es>

#### Cantabria:

Telf: 942354172

Fax: 942323586

E-mail: [farmacovigilancia@fmdv.org](mailto:farmacovigilancia@fmdv.org)

#### Extremadura:

Telf: 924004362/4360

Fax: 924004946/47

E-mail: [julianmauro.ramos@juntaextremadura.net](mailto:julianmauro.ramos@juntaextremadura.net)

#### Castilla-La Mancha:

Telf: 925267211/176

Fax: 925267158

E-mail: [ve@jccm.es](mailto:ve@jccm.es)

#### Galicia:

Telf: 981542844/1893

Fax: 981541804

E-mail: [farmacovixilancia@sergas.es](mailto:farmacovixilancia@sergas.es)

#### Castilla y León:

Telf: 983263021

Fax: 983263022

E-mail: [farmacovigilancia@ife.uva.es](mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es)

#### Islas Baleares:

Telf: 971176968

Fax: 971176966

E-mail: [fvigilan@dgfarmacia.caib.es](mailto:fvigilan@dgfarmacia.caib.es)

Internet: <http://www.ife.uva.es>

**Cataluña:**

Telf: 934283029/176

Fax: 934894109

E-mail: [xp@icf.uab.es](mailto:xp@icf.uab.es)Internet: <http://www.icf.uab.es>**Comunidad de Madrid:**

Telf: 914269226/31/17

Fax: 914269218

E-mail: [cfv.cm@comadrid.es](mailto:cfv.cm@comadrid.es)**Comunidad Foral de Navarra:**

Telf: 948422584

Fax: 948171511

E-mail:

[farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es](mailto:farmacovigilancia.hnavarra@cfnavarra.es)Internet: <http://www.cfnavarra.es/bif>**Comunidad Valenciana:**

Telf: 963868065/205

Fax: 963868013

E-mail: [horga\\_jos@gva.es](mailto:horga_jos@gva.es)Internet: <http://www.gva.es>**La Rioja:**

Telf: 941291856/1300

Fax: 941291861

E-mail: [farmacovigilancia@larioja.org](mailto:farmacovigilancia@larioja.org)**País Vasco:**

Telf: 944007070

Fax: 944007103

E-mail: [gafarmacv@hgda.osakidetza.net](mailto:gafarmacv@hgda.osakidetza.net)**Región de Murcia:**

Telf: 968366644/45

Fax: 968365940

E-mail: [isabel.lorente@carm.es](mailto:isabel.lorente@carm.es)**Centro Coordinador del SEFV de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:**

Telf: 915967711

Fax: 915967891

E-mail: [fvigilancia@agemed.es](mailto:fvigilancia@agemed.es)Internet: <http://www.msc.es/agemed>



# Apéndice. Consentimiento informado



Registro español de terapias biológicas en enfermedades reumáticas  
CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación del XXXXXXX con el nº XXXX).

Centro: \_\_\_\_\_  
Promotores del Registro: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA y AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.

Por favor, compruebe que entiende todos los puntos de este documento y confirme con el médico que le propone participar en este registro toda la información que precise.

#### ¿Cuál es el objetivo del registro BIOBADASER?

El objetivo del registro es conocer mejor los medicamentos de reciente comercialización que se utilizan para tratar enfermedades reumáticas. Vamos a investigar cuáles son las causas que llevan a la suspensión del tratamiento. A veces los pacientes no las toleran, otras veces le producen síntomas no relacionados con la enfermedad y otras veces le pueden causar alteraciones en los análisis de sangre, sobre todo cuando el medicamento es administrado durante periodos prolongados de tiempo.

#### ¿Por qué he sido elegido?

Se le pide participar porque el centro en el que Ud. recibe tratamiento ha sido seleccionado. Los pacientes con enfermedades que precisan recibir estos tratamientos pueden y deberían ser incluidos en este registro.

#### ¿Tengo que participar en el registro?

Su participación en este registro es muy valiosa, pero también voluntaria. Usted puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento sin que ello repercuta en la relación médico-paciente.

#### ¿Participar en el registro influirá en el tratamiento que recibo?

No. Participe o no, usted recibirá exactamente el mismo tratamiento.

#### ¿En qué consiste mi participación? ¿Qué beneficios y qué riesgos conlleva participar en este registro?

La única diferencia con respecto a los pacientes que, estando en su misma situación, no participan en BIOBADASER, es que usted recibirá una llamada telefónica desde la Sociedad Española de Reumatología una vez a año, muy breve, únicamente para que nos informe acerca de su estado general de salud en el último año, independientemente de que siga o no con el tratamiento. Para ello necesitamos que nos aporte dos teléfonos de contacto.

Página 1 de 4  
Versión 2.0 (05/10/06)



Registro español de terapias biológicas en enfermedades reumáticas  
CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación del XXXXXXX con el nº XXXX).

#### Confidencialidad

En todo momento, la información que se recoja en este registro se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, o que escriban informes o artículos científicos.

Los formularios que rellene su médico se introducirán en una base de datos propiedad de la Sociedad Española de Reumatología, que será el organismo que realice los análisis de los datos.

Monitores de la Sociedad Española de Reumatología, o contratados por ella, tendrán acceso a los datos para comprobar que la información que se introduce en la base de datos es fidedigna y se corresponde con los datos de su historia clínica.

Sus datos personales únicamente los utilizaremos para conocer cada año su estado de salud. En ningún caso los cedemos a terceros. Para ello seguiremos las recomendaciones respecto de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos).

#### Financiación del registro

El mantenimiento de un registro de estas características es muy costoso, por eso la Sociedad Española de Reumatología ha solicitado ayuda económica a los siguientes laboratorios farmacéuticos: Schering-Plough, S.A., Wyeth Farma, S.A., Abbott Laboratorios, S.A., Bristol-Myers Squibb, S.L., Roche Farma, S.A. Ninguno de estos laboratorios tiene acceso a datos personales de los pacientes seguidos en el registro ni siquiera a los datos crudos, sólo a los informes que realice periódicamente la Sociedad Española de Reumatología, a los que todo el mundo tiene acceso en la página web del proyecto (<http://biobadaser.es>).

#### Personas de contacto

Por favor, no dude en preguntar a su médico en el estudio acerca de cualquier duda que tenga o si desea tener mayor información, el Dr. \_\_\_\_\_, en el teléfono \_\_\_\_\_.

También puede contactar en cualquier momento con la Sociedad Española de Reumatología en el teléfono 91.5767799, para conocer cualquier dato sobre BIOBADASER.

Por favor, si está de acuerdo en participar, y no tiene más dudas sobre los procedimientos, cumplimente el consentimiento que aparece en las dos hojas siguientes

(LAS TRES PRIMERAS HOJAS SON PARA EL PACIENTE)

Página 2 de 4  
Versión 2.0 (05/10/06)



Registro español de terapias biológicas en enfermedades reumáticas  
CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación del XXXXXXX con el nº XXXX).

Yo (FIRMARE Y APELLIDOS), \_\_\_\_\_

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el registro BIOBADASER

Acepto que se utilicen mis datos personales para participar en el registro

Me comprometo a recibir una llamada telefónica anual, en la que se me preguntará sobre mi estado de salud.

Mis teléfonos de contacto son \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

(FIRMA DEL PACIENTE)

(FIRMA DEL MEDICO)

COPIA PARA EL PACIENTE

Página 3 de 4  
Versión 2.0 (05/10/06)



Registro español de terapias biológicas en enfermedades reumáticas  
CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación del XXXXXXX con el nº XXXX).

Yo (FIRMARE Y APELLIDOS), \_\_\_\_\_

He leído y comprendido la información que se me ha dado sobre el registro BIOBADASER

Acepto que se utilicen mis datos personales para participar en el registro

Me comprometo a recibir una llamada telefónica anual, en la que se me preguntará sobre mi estado de salud.

Mis teléfonos de contacto son \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Por ello, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

(FIRMA DEL PACIENTE)

(FIRMA DEL MEDICO)

COPIA PARA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA

Página 4 de 4  
Versión 2.0 (05/10/06)